

**ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА НА ОБРАЗОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ИЗОМЕРОВ
ДИМЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОЛУРИЛА****В.Р. Кушербаева¹, Д.А. Кургачев², Н.Б. Дементьева¹**

Научный руководитель: профессор, д. хим. н. А.А. Бакибаев

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Россия, г.Томск, пр. Ленина, 36, 634050,²Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г.Томск, пр. Ленина, 30, 634050E-mail: kuscherbaeva_venera@mail.ru**ABSTRACT TITLE: INFLUENCE OF SYNTHESIS' CONDITIONS ON FORMATION
REGIOISOMERS DIMETHYL DERIVATIVES OF GLYCOLURIL****V.R. Kuscherbaeva¹, D. Kurgachev², N. Demetjeva¹**

Scientific Supervisor: Prof., Dr. A. Bakibaev

¹Tomsk State University, 634050, 36 Lenin str., Tomsk, Russia²Tomsk Polytechnic University, 634050, 30 Lenin str., Tomsk, RussiaE-mail: kuscherbaeva_venera@mail.ru

Abstract. Pharmacologic activity depends on spatial structures of substances, because there is specificity of isomer action on biological target. Glycoluril derivatives have big range of biological activity. They are used as tranquilizers. But methods of synthesis of dimethylglycoluril' isomers are contradictory in different literature. 2,6-dimethylglycoluril and 2,4-dimethylglycoluril are produced by reaction between methylurea and glyoxal in different conditions. Using different solvent and acid catalysts we change ratio of isomers.

Для большинства биологически активных соединений характерно четкая взаимосвязь между их пространственной структурой и проявлением фармакологической активности, то есть, говоря другими словами, стереоспецифичность их действия по отношению к гипотетической биомишени. Вышесказанное подтверждается применением в фармацевтической практике ряда известных лекарственных препаратов (левомицетин и др.), когда действующей субстанцией выступает только лишь один из изомеров.

Производные гликолурила обладают широким спектром биологической активности[1-2]. Так, среди них найдены препараты, нашедшие применения в качестве транквилизаторов[3].

В литературе существуют противоречивые сведения о методах получения и идентификации изомеров диметилгликолурилов. [4]

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы являлось исследование влияния условий синтеза на образование пространственных изомеров *диметилпроизводных* гликолурила и надежное установление их физико-химических свойств.

Целевые диметилгликолурилы I и II получены реакцией циклизации глиоксаля с N-метилмочевинной в различных условиях (рис.1, табл.1).

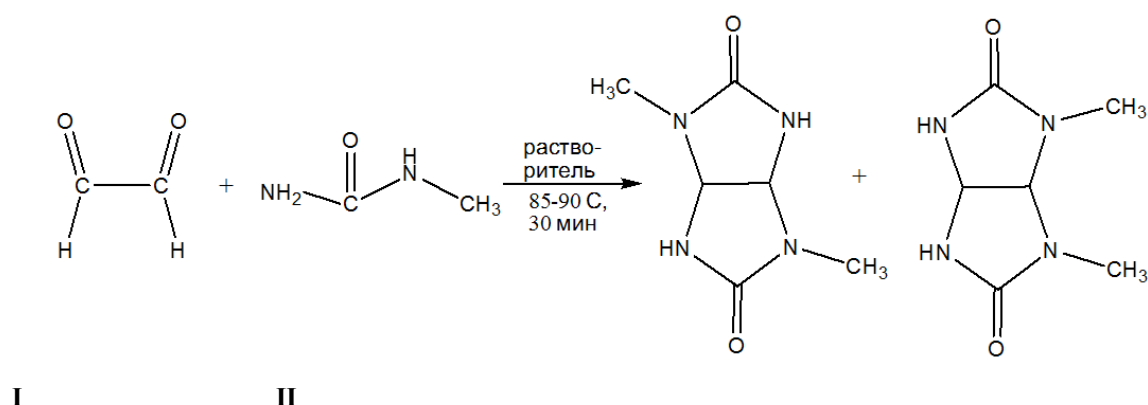


Рис.1. Реакция синтеза диметилгликолурила

Полученные растворы были проанализированы методом ВЭЖХ на колонке Luna PFP (2) $4,6 \times 150$ мм, размер частиц сорбента 5 мкм (Phenomenex), при температуре 28 °С, объем вводимой пробы – 1 мкл. Анализ проводился в режиме градиентного элюирования при скорости потока 0,5 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь воды и ацетонитрила в различном соотношении.

По результатам анализа, время удерживания исследуемых соединений соответствует $t_r = 6,79$ минут для 2,6-диметилгликолурила, $t_r = 6,98$ минут для 2,4-диметилгликолурила. Таким образом, вышеназванные изомеры могут быть удовлетворительно разделены в данных условиях.

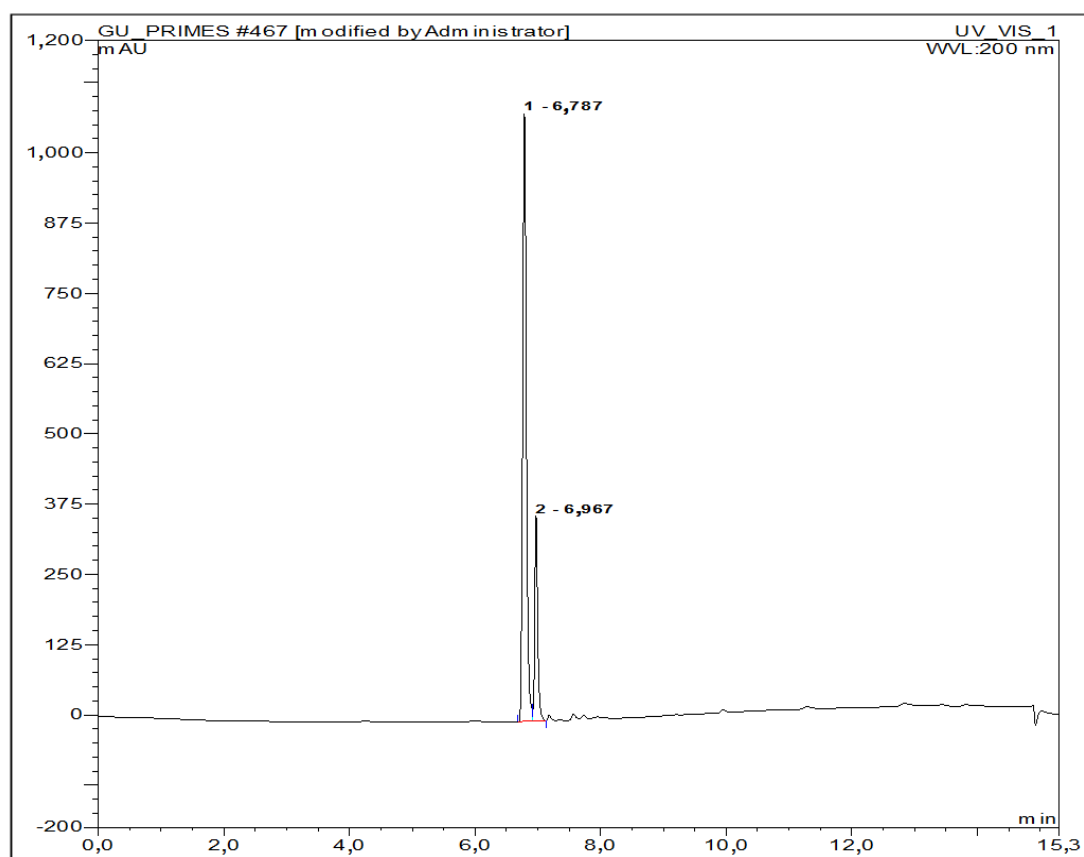


Рис.2. Хромотограмма смеси изомеров, полученных в среде метанола с добавлением соляной кислоты

Таблица 1

Условия синтеза диметилгликолурила

Проба	Растворитель	Катализатор	I	II	Выход, %
ВК_17	метанол	HCl	64,75	35,25	29
ВК_10.2	метанол	H ₂ SO ₄	91,94	8,05	30
ВК_10.1	метанол	HClO ₄	89,37	10,62	33
ВК_14	HCOOH	HCl	79,07	20,92	1,6
ВК_11	HCOOH	H ₂ SO ₄	74,98	25,02	3,36
ВК_12	HCOOH	HClO ₄	78,24	21,7	1,6
ВК_15	CH ₃ COOH	HCl	63,4	36,59	1,8
ВК_18	CH ₃ COOH	H ₂ SO ₄	65,12	34,88	42
ВК_16	CH ₃ COOH	HClO ₄	93,15	6,85	25,8

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в исследованных условиях происходит преимущественное образование изомера I нежели II. Кроме того, наблюдается тенденция большего образования изомера I в зависимости от кислотности растворителя ($pK(CH_3OH) = 15.5$, $pK(CH_3COOH) = 4.76$, $pK(HCOOH) = 3.75$): так содержание изомера I ниже всего в муравьиной кислоте. На выход диметилгликолурилов также влияет кислотность растворителя: в метаноле самый высокий выход продукта. Но обратная закономерность наблюдается в случае катализаторов синтеза, чем выше pK кислоты, тем выше содержание изомера I.

Резюмируя проведенные исследования, можно утверждать, что в кислотно-катализируемых условиях реакция глиоксаля с N-метилмочевинной завершается во всех случаях образованием смеси изомеров. Кроме того, нами установлены методом ВЭЖХ количественные соотношения образующих пространственных изомеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакибаев А. А. Синтетические антиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы монооксигеназной системы печени на основе амидов и мочевины. IX. Синтез и поиск индукторов цитохром-P-450-зависимой монооксигеназной системы печени среди карбамидсодержащих гетероциклов/ Ахмеджанов Р. Р., Яговкин А. Ю., Т. П. Новожеева, В. Д. Филимонов, А. С. Саратиков// Хим.-фарм. ж. – 1993. – №27. – С. 29–33.
2. Бакибаев А. А. Синтетические аптиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы монооксигеназной системы печени на основе амидов и мочевины. XVI. Исследование антигипоксических свойств бициклических бисмочевин/ В. К. Горшков, А. Ю. Яговкин, В. Д. Филимонов, А. С. Саратиков// Хим.-фарм. ж. – 1994. – №28. – С. 5–18
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства.- М.: Новая волна, 2005. – 86 с.
4. Кравченко А. Н. Бициклические бисмочевины, их предшественники и аналоги: синтез, стереохимические особенности и свойства: Диссертация д-ра хим. наук. - Москва, 2007. – 28 с.